

Gerhard Pellkofer

**Die Anwendung der Exfoliativzytologie
in der Mundhöhle
an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie
der Universität München
im Zeitraum 1977 – 1983**

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. D. Schlegel

Die Anwendung der Exfoliativzytologie
in der Mundhöhle an der Klinik und Poliklinik
für Kieferchirurgie der Universität München
im Zeitraum 1977 - 1983

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gerhard Pellkofer
aus
Bogen

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. E. Dielert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. D. Schlegel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.02.1988

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
2 Literarischer Teil	3
2.1 Geschichtliche Entwicklung der Zytologie	3
2.2 Technik des Abstrichs - Methode und Material	6
2.3 Treffsicherheit der Zytologie im gynäkologischen Bereich	8
2.4 Treffsicherheit der Exfoliativzytologie in der Mundhöhle	13
3 Eigene Untersuchungen	17
3.1 Patientengut	17
3.2 Statistik richtiger Zytologien	21
3.3 Falsch-positive Zytologien	31
3.4 Falsch-negative Zytologien	37
3.5 Pap III-Zytologien	40
4 Kritik und Auswertung der Ergebnisse	43
4.1 Vergleich mit einer Untersuchung für den Zeitraum 1972 bis 1976	43
4.2 Falsch-positive Zytologien: ein Vergleich mit anderen Autoren	46
4.3 Falsch-negative Zytologien: ein Vergleich mit anderen Autoren	47
4.4 Diskussion zu Pap III	51
Zusammenfassung	54
Literaturverzeichnis	58

1 Einleitung

Obwohl die Mundhöhle für das inspizierende Auge und den palpierenden Finger sehr gut zugänglich ist, unterbleibt noch immer zu häufig eine Früherkennung maligner Tumoren; viele Patienten werden erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium des malignen Geschehens an eine Zahn- Mund- und Kieferklinik überwiesen. Das Krankheitsbild hat sich bereits entscheidend verschlechtert und selbst bei Ausschöpfung aller chirurgischen, radiologischen und chemotherapeutischen Möglichkeiten wird bei malignen Mundschleimhauttumoren laut einer Untersuchung von Schultz-Coulon und Schmidt (1982) nur eine 3-Jahres-Überlebensziffer von 44,5 % erreicht.

Eine Früherkennung z.B. beim Karzinom der Portio Uteri ist wesentlich häufiger, was insbesondere auf routinemäßige zytologische Untersuchungen vor allem von frühen Schleimhautveränderungen der Portio zurückzuführen ist.

Ähnliche diagnostische Erfolge in der Krebsfrüherkennung müßten sich auch auf das Gebiet der Zahn-Mund- und Kieferheilkunde übertragen lassen. Kleine, unscheinbare Schleimhautveränderungen, die klinisch nicht zwingend ein malignes Geschehen vermuten lassen, würden somit bereits in einem sehr frühen Stadium als maligne Vorstufen entlarvt werden. Gerade der praktizierende Zahnarzt hätte hier ein einfaches diagnostisches Mittel in seinen Händen, derartige maligne Vorstufen zu erkennen und somit ein zeitliches Verschleppen und Verschlimmern zu verhindern.

Hingewiesen werden muß in diesem Zusammenhang auch auf die Tatsache, daß - vorausgesetzt die Zytologie ist bezüglich ihrer diagnostischen Aussage zuverlässig - in vielen Fällen auf eine histologische Abklärung verzichtet werden könnte. Ja noch viel mehr - die Probeexzision zur histologischen Abklärung kann sogar kontraindiziert sein. Im Falle des Malignen Melanoms ist jegliche Art der chirurgischen Diagnostik streng untersagt. Eine Folge wäre die augenblickliche Provokation einer Metastasierung mit all ihren fatalen Folgen. Hier stellt der zytologische Abstrich die alleinige Diagnosemöglichkeit dar, eine Probeexzision würde den Patienten jeglicher Chance auf Heilung berauben.

In der vorliegenden Arbeit soll nun die Zuverlässigkeit der Zytodiagnostik im stomatologischen Bereich überprüft werden, indem Ergebnisse bisheriger Berichte aus der internationalen Literatur mit eigenen Untersuchungen anhand des Patientengutes der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität München verglichen werden.



2 Literarischer Teil

2.1 Geschichtliche Entwicklung der Zytologie

Hajdu (1977) weist darauf hin, daß um das Jahr 1590 die Holländer Hans und Zacharias Jannsen die Vorform des heutigen Mikroskops erfanden und somit für die Entwicklung der Zytologie der erste Schritt getan war. Laut Hajdu ist der Engländer Robert Hooke derjenige, der im Jahre 1665 das Wort "Zelle" erstmals in seinem heutigen Bedeutungsinhalt gebrauchte. Es dauerte allerdings bis ins 19. Jahrhundert, die bis dahin mit Hilfe des Mikroskops gemachten Beobachtungen und Beschreibungen in einen sinnvollen Zusammenhang zu bringen.

Soost und Baur (1980) geben einen Überblick über die weitere geschichtliche Entwicklung. Folgendes ist ihren Ausführungen zu entnehmen:

1838 beschreibt der Botaniker Schleiden die Zelle als den Elementarorganismus der Pflanze. 1839 erweitert der Zoologe Schwann diesen Grundgedanken auf die Tierwelt aus: der Grundstein für die eigentliche Zellehre war gemacht. Schwann und Schleiden waren Schüler des Anatomen, Physiologen und Pathologen Johannes Müller, der 1838 die ersten mikroskopischen Untersuchungen menschlicher Tumoren vorgenommen hatte. Dessen dritter Schüler Rudolf Virchow begründete 1858 die Zellulärpathologie in seinem Buch "Die Zellulärpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre". Erste gynäkologische Vorstöße stammen aus dem Jahre 1847 als Pouchet zytologische Veränderungen im Vagi-

nalsekret der Frau beschreibt. Im Laufe der nächsten Jahre folgten Veröffentlichungen über die Zytodiagnostik der Lunge und des Respirationstraktes, des Magen-Darm-Traktes, des Harntraktes und anderer Organe; Anerkennung als diagnostische Methode fand die Zytologie allerdings nicht. Entscheidend für die Entwicklung der Zytologie war das Werk von George N. Papanicolaou: er wurde 1883 in Coumi auf der griechischen Insel Euböa geboren. Er studierte in Athen Medizin und ging dann 1906 nach München, wo er mit seiner Arbeit "Experimentelle Untersuchungen über die Fortpflanzungsverhältnisse der Daphniden" den Doktor phil. erwarb. 1913 siedelte er in die USA um und war dort an der Cornell-Universität New York zuerst als Assistent, später dann als Assistenzprofessor und Professor für klinische Anatomie tätig. Immer noch im Dienste der Zytologie arbeitend verstarb Papanicolaou 1962.

In Zusammenarbeit mit Stockard beschäftigte sich Papanicolaou 1917 zunächst tierexperimentell mit dem Vaginalzyklus beim Meerschweinchen. Es folgte 1925 eine Veröffentlichung über das vaginale Zellbild während der Schwangerschaft. Der Einfluß der Hormone auf das Vaginalepithel der Frau war der Leitgedanke der Monographie "The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears". Seine Hinweise auf den Wert der Zellabstrichuntersuchungen für die Entdeckung von Uteruskarzinomen, gemacht 1928 auf der 3. Race Betterment Conference in Battle Creek, Michigan, blieben unbeachtet. Genauso erging es dem Rumänen Aurel Babes, der eben-

falls 1928 eine genaue Beschreibung und Abbildungen über die Charakteristika von Tumorzellen gab und auf die Bedeutung der Abstrichtechnik für die Früherkennung des Zervixkarzinoms hinwies.

Den Durchbruch schaffte die Zytologie 1943 mit der berühmten Monographie von Papanicolaou und dem Gynäkologen Traut "Diagnosis of Uterine Cancer by Vaginal Smears". Papanicolaou und Traut hatten Zellabstrichuntersuchungen an 3014 Frauen vorgenommen. Die Treffsicherheit beim Zervixkarzinom betrug 98,4 %, beim Corpuskarzinom 90,7 %. Es wurden insgesamt 127 Zervixkarzinome und 52 Korpuskarzinome gefunden, die auch histologisch gesichert werden konnten.

Nach 1943 kam es vor allem in den USA, aber auch in anderen Ländern, zur Fortführung der Untersuchungen auf dem Gebiet der Zytologie. In Europa wurde besonders von seiten der Pathologen der neuen Wissenschaft Skepsis entgegengebracht. In Deutschland ebneten dann aber vor allem die Gynäkologen der neuen Methode den Weg.

Zunehmende Aktivität auf dem Gebiet der Zytologie spiegelt auch die Herausgabe des 1. Bandes der Acta Cytologica 1957 wieder. Im gleichen Jahr wurde auch die Internationale Akademie für Zytologie gegründet, deren Organ die "Acta cytologica" sind. Angeregt durch die Erfolge der Zytodiagnostik bei der Früherkennung des Zervixkarzinoms wurden Untersuchungen in der Exfoliativ- und Punktionszytologie auf alle Organgebiete ausgedehnt. Die Zytologie stellt heute die Voraussetzung dar, für die Durchführung der gynäkologischen Krebs-

vorsorgeuntersuchungen an großen Bevölkerungsgruppen.

Die Anwendungsbreite und die Treffsicherheit der exfoliativen Cytologie im oralen Bereich werden - auch heute noch - unterschiedlich beurteilt.

2.2 Technik des Abstrichs - Methode und Material

Im Folgenden sollen die verschiedenen Möglichkeiten der Abstrichnahme speziell bei der oralen Exfoliativzytologie aufgezeigt werden:

Aufgrund eigener Erfahrungen an unserer Klinik sollte wegen der vielfachen exogenen Einflüsse auf das Abstrichbild einige Stunden vor Abstrichentnahme auf Medikamenteneinnahme, Mundpflege oder Mundspülungen verzichtet werden.

Nach Sandler et al. (1960) sollte man vorsichtig und ohne eine Blutung zu verursachen die keratinisierte Oberfläche von Leukoplakien mit einer scharfen Skalpellklinge abschaben, bis die Oberfläche rosa oder gerötet erscheint. Manche Autoren empfehlen vor der Abstrichgewinnung kurzes Umspülen mit Wasser, um das Verschmutzen des gewonnenen Materials durch Detritus usw. zu vermeiden (Ehrke und Becker 1978).

Ehrke und Becker stellen für die Gewinnung von exfoliierten Zellen verschiedene Möglichkeiten vor:

Bei der sog. "selektiven Schabmethode" wird ein Holzspatel verwendet, mit dem Zellmaterial von

der Schleimhaut abgestrichen wird; diese Methode benutzte auch Papanicolaou. Eine Modifikation dieses Vorgehens stellt die Abstrichnahme mit einem Metallspatel dar.

Pape (1959) beschreibt eine direkte Abstrichmethode von aufgeschnittenen und abgespülten Operationspräparaten auf den Objektträger, die an gut zugänglichen Stellen wie z.B. der Lippe und der Zunge auch in vivo angewendet werden kann.

Ehrke und Becker (1978) verweisen auch auf eine von Lange praktizierte Methode:

Er verwendete insbesondere für Abstriche am äußeren und inneren Saumepithel der Gingiva eine Platinöse. Besonders vorteilhaft sind hier Handlichkeit und große Übersicht beim Arbeiten. Die Methode bedarf jedoch einer Vorbehandlung: die Öse muß vorher ausgeglüht und anschließend mit Alkohol behandelt werden. Sowohl King (1963) als auch Staats und Goldsby (1963) verglichen die Zellausbeute bei der Verwendung verschiedener Abstrichinstrumente. Sie verwendeten Holzspatel und Metallspaltel. Nach ihrer Meinung wurden mit dem Metallspatel die meisten Zellen und mit dem angefeuchteten Watteträger die wenigsten Zellen gewonnen: bei der Verwendung eines angefeuchteten Holzspatels schwankte die Zellhäufigkeit stark. Nach Pape (1972) eignet sich der steife, stumpfkantige Metallspatel besonders für zartes, brüchiges Gewebe, der scharfkantige, elastische Holzspatel für derbe Leukoplakien und der Watteträger für schonende Abstriche bei sehr leicht blutenden, ulzerierten Geweben.

In der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie wurden bei Abstrichen aus der

Mundhöhle angefeuchtete, hölzerne Mundspatel und Watteträger verwendet. Folgendes Vorgehen hat sich bewährt:

Der Holzspatel wird kurz in einen Standzylinder mit physiologischer Kochsalzlösung getaucht und anschließend streicht man federnd und mit leichtem Druck über das verdächtige Schleimhautareal.

Bei ulzerierten und leicht blutenden Schleimhautbezirken wird ein Watteträger verwendet, der - ebenfalls nach vorheriger Anfeuchtung in physiologischer Kochsalzlösung - abrollend über die Schleimhautläsion geführt wird. Sollte es trotz vorsichtigem Vorgehens zu einer Blutung kommen, kann man 3 %igen Eisessig hinzugeben, wodurch die Erythrozyten hämolysieren und später nur noch schwach gelb oder gar nicht gefärbt werden.

2.3 Treffsicherheit der Zytologie im gynäkologischen Bereich

Ausgehend von den großen Erfolgen, die die Zytologie zunächst auf dem Gebiete der Gynäkologie verzeichnete, sei zunächst auf die zytologische Treffsicherheit diesbezüglich eingegangen. Abschließend kann die Treffsicherheit der Zytodiagnostik nur dann beurteilt werden, wenn ihre Befunde mit histologischen Untersuchungsergebnissen in Einklang stehen. Ein zytologischer Abstrich mit dem Ergebnis Pap I bzw. Pap II ist folglich richtig-negativ, wenn auch die Histologie das Ergebnis

erbringt: "kein Anhalt für Malignität bzw. Atypien"; besagt jedoch das histologische Ergebnis, daß beim untersuchten Material ein Anhalt für Malignität zu finden ist, so ist das zytologische Ergebnis als falsch-negativ einzustufen. Eine Zytologie Pap IV oder Pap V ist folglich richtig-positiv, wenn auch die Histologie eine Malignität des untersuchten Materials nachweist, beziehungsweise falsch-positiv, wenn in der Histologie kein Anhalt für Malignität vorliegt. Bei den zweifelhaften Befunden mit der Klassifizierung Pap III ist das Vorgehen unterschiedlich: meist werden sie als eigene Gruppe gerechnet, das heißt man entzieht sie einer Einteilung falsch-positiv oder richtig-positiv. Andere Autoren wie z.B. Soost und Baur (1980) sprechen beispielsweise von falsch-positiven Befunden im engeren Sinne (nur unter Berücksichtigung der Gruppen Pap IV und V) und im weiteren Sinne (einschließlich der Gruppe Pap III). Im letzten Fall wird also die Gruppe Pap III mit der Gruppe Pap IV und Pap V zusammengefaßt. Auf die Problematik der Gruppe Pap III wird noch insbesondere eingegangen.

Tabelle I gibt einen Überblick, die Zuordnung histologischer und zytologischer Befunde betreffend.

Tabelle II zeigt die Einteilung zytologischer Befunde nach dem Schema von Papanicolaou.

Tabelle I:

Cytologischer/histologischer Befund
modifiziert nach Lange (1979)

		Malignität histologisch -	
		vorhanden	nicht vorhanden
Zytologie	positiv (Pap III)		
	Pap IV	richtig-positiv	falsch-positiv
	Pap V		
	negativ		
	Pap II	falsch-negativ	richtig-negativ
	Pap I		

Tabelle II:

Einteilung der zytologischen Befunde
entsprechend der von Papanicolaou angegebenen
und heute international verwandten Klassifizierung
modifiziert nach Pape (1972)

Gruppe I : ausschließlich normale Zellen; der
(Pap I) Ausstrich ist unverdächtig und negativ.

Gruppe II : neben normalem Epithel Zellen mit ge-
(Pap II) ringen Abweichungen in ihrer Form,
eventuell Zunahme der Verhornung und
Auftreten von Entzündungszeichen;
der Ausstrich ist unverdächtig und
negativ.

Gruppe III: Zell- und Kernveränderungen mit nicht
(Pap III) gesicherter Deutung; der Ausstrich ist
weder gutartig noch eindeutig tumorver-
dächtig, sondern zweifelhaft;
weitere Kontrollen sind nötig.

Gruppe IV : einzelne tumorverdächtige Zellen; es
(Pap IV) besteht der Verdacht auf Malignität;
der Ausstrich ist positiv; histologische
Abklärung ist erforderlich.

Gruppe V : zahlreiche tumorverdächtige Zellen oder
(Pap V) Zellgruppen; die Malignität erscheint
cytodiagnostisch gesichert.
der Ausstrich ist positiv; histologische
Abklärung ist erforderlich.

Nach einer Untersuchung von 503 870 Zytologien bei 224 428 Frauen im Zeitraum 1971 bis 1976 betrug die Rate falsch-positiver zytologischer Befunde unter alleiniger Berücksichtigung der Pap IV- und Pap V-Befunde 0,28 % und unter Einbeziehung der Pap III-Befunde 0,98 % (Soost u. Baur 1980).

Aus der neueren Literatur liegen wenige Angaben vor bezüglich falsch-positiver zytologischer Befunde.

Eine abschließende Beurteilung des Zahlenwertes falsch-negativer Zytologien scheint zunächst einmal problematisch, da ja der überwiegende Teil von Pap II-Zytologien histologisch nicht überprüft wird, also ein histologischer Vergleich gar nicht vorliegt. Diesbezüglich ist allerdings anzumerken, daß Mundschleimhauterkrankungen, deren Zytologieergebnis Pap II erbrachte, entweder bis zum Abheilen weiter behandelt werden oder die Patienten zumindest aufgefordert werden, sich auf jeden Fall wieder in ärztliche Behandlung zu begeben. Kommt es nicht zur Abheilung, wird ohnehin eine Probeexzision entnommen.

Gemäß Testserien, bei denen ein Teil der Frauen mit negativen zytologischen Befunden einer kurzfristigen Kontrolle unterzogen wurde (Evans et al. 1974), sowie aus Rückverfolgung von Patientinnen mit frisch diagnostizierten Zervixcarzinomen oder deren Vorstadien (Soost u. Baur 1980), liegt die Rate der falsch-negativen Befunde zwischen 10 bis 20 %. Die Rate für das invasive Zervixcarzinom wird bei Soost und Baur unter 10 % geschätzt, für das Carcinoma in situ zwischen 10 und 20 %, für Dysplasien noch höher. Bei eigenen Untersuchungen nach Soost und Baur ergab sich, bezogen auf 55 entdeckte Zervixkarzinome und 163 Carcinomata in situ, daß 1,5 % der invasiven Zervixkarzinome und

6 % der Carcinomata in situ durch Übersehen einzelner atypischer oder verdächtiger Zellen bei der ersten Untersuchung nicht entdeckt wurden.

Soost und Baur verweisen außerdem auf folgende Angaben über falsch-negative Zytologien bei Krebsvorsorgeuntersuchungen in der internationalen Literatur: die Häufigkeit falsch-negativer zytologischer Befunde für das invasive Zervixkarzinom liegt zwischen 9 - 28 %, für das Carcinoma in situ durchschnittlich bei 27 %; die Problematik der falsch-negativen Zytologien wird bei einer Untersuchung verdeutlicht, bei der von 100 histologisch nachgewiesenen Carcinomata in situ gleichzeitig Abstriche von 3 Stellen genommen wurden; nur in 49 % der Fälle waren alle 3 Abstriche positiv oder verdächtig. Je kleiner die Carcinomata in situ waren, umso häufiger waren die Befunde falsch-negativ.

2.4 Treffsicherheit der Exfoliativzytologie in der Mundhöhle

Eine Untersuchungsmethode ist umso leistungsfähiger, je höher ihre Trefferquote bzw. je niedriger die Zahl der falsch-negativen Aussagen ist. Vor allem in der angloamerikanischen Literatur liegen zahlreiche Berichte über die Treffsicherheit der Zytodiagnostik vor. Eine Zusammenstellung über die in der Literatur am häufigsten verwiesenen Untersuchungen zeigt Tabelle III.

Tabelle IV zeigt eine Aufstellung entsprechend Tabelle III (geordnet nach falsch-negativen Befunden).

Tabelle III: Die Treffsicherheit der oralen Exfoliativzytologie in der internationalen Literatur

Autoren	Jahr	maligne Tumoren				gutartige Erkrankungen			
		pos. Hi- stologien	Pap I+II	Pap III	Pap IV+V	neg. Hi- stologien	Pap I+II	Pap III	Pap IV+V
Banoczy	1961	30	4 (13,3%)	26		9	9		0
Becker et al.	1966	70	20(28,6%)	16	34				
Cawson	1960	31	3(9,7%)	3	25				
Folsom et al.	1972	148	46(31,0%)	19	65	950	912	32	6(0,6%)
Gardner	1964	18	0	3	15	37	37		0
Gladstone	1951	10	0	10		28	28		0
von Haam	1965	122	3(2,4%)	119		12 988	12 842		146(1,1%)
Hopp	1958	25	1(4,0%)	24					
Ingram et al.	1963	27	4(14,8%)	4	19	44	40		4(9 %)
King u. Coleman	1965	56	3(5,3%)	10	43	333(3PapO)	317	12	4(1,2%)
Medak et al.	1967	50	0		50				
Montgomery u.v. Haam	1951	15	2(13,3%)	13					
Morrison et al.	1949	10	0	10					
Pape	1972	121	3(2,5%)	13	105	12	12		0
Peters u. Rysinghani	1956	194	8(4,1%)	32	154	102	93	15	0
Pomeranz u. Stahl	1953	8	1(12,5%)	1	6	401	392	6	3(0,75%)
Reddy u. Kameswari	1974	150	41(27,3%)	19	90				
Sandler	1962	208	24(11,5%)	184					
Sandler u. Stahl	1958	38	4(10,5%)	34		13	13		0
Sandler et al.	1960	146	15(10,3%)	131		93	88		5(5,3%)
Shklar et al.	1970	158	22(13,9%)	136		3517	3517		0
Shklar et al.	1968	82	12(14,6%)	70		1964	1946		18(0,9%)
Silverman et al.	1958	19	1(5,3%)	18		56	56		0
Stahl et al.	1967	47	3(6,4%)	0	44	2250	2250		0
Tiecke et al.	1960	50	7(14 %)	43		0	0		0
Uniker	1960	106	6(5,7%)	100		54	48		6(11,1%)
Uniker et al.	1960	80	3(3,7%)	77					
Whi u. Gupta	1954	41	0	0	41	9	7		2(22,2%)
Watanabe	1959	249	53(21,3%)	39	157	142	119	0	16(11,3%)
Watanabe	1968	268	24(8,9%)	29	215	489	409	69	11(2,2%)
Dumbach et al.	1981	72(+0 Pap O)	16(22,2%)	30	26	158(+22Pap O)	152	6	0
Schwarz et al.	1981	28	4(16 %)	0	24	56	56		0
Watanabe et al.	1977	310	37(11,9%)	39	234	1054	932	18	104(9,9%)
		Durchschnittswert				Durchschnittswert			
		falsch-negativer				falsch-positiver			
		Zytologien:							

Tabelle IV:

Aufstellung entsprechend Tabelle III
(geordnet nach falsch-negativen Befunden)

Autoren	Jahr	Rate der falsch-nega- tiven Zytologie	Rate der falsch-posi- tiven Zytologie
Gardner	1964	0 %	0 %
Gladstone	1951	0 %	0 %
Medak et al.	1967	0 %	-
Morrison et al.	1949	0 %	0 %
Wahi u.Gupta	1954	0 %	22,2 %
von Haam	1965	2,4 %	1,1 %
Pape	1972	2,5 %	0 %
Umiker et al.	1960	3,7 %	-
Hopp	1958	4 %	-
Peters u.Rysinghani	1956	4,1 %	0,75 %
King u. Coleman	1965	5,3 %	1,2 %
Silverman et al.	1958	5,3 %	0 %
Umiker	1960	5,7 %	11,1 %
Stahl et al.	1967	6,4 %	0 %
Watanabe	1968	8,9 %	2,2 %
Cawson	1960	9,7 %	-
Sandler et al.	1960	10,3 %	5,3 %
Sandler u.Stahl	1958	10,5 %	0 %
Sandler	1962	11,5 %	-
Watanabe et al.	1977	11,9 %	9,9 %
Pomeranz u.Stahl	1953	12,5 %	-
Banoczy	1961	13,3 %	0 %
Montgomery u.Stahl	1951	13,3 %	-
Tiecke et al.	1960	14,0 %	0 %
Shklar et al.	1970	13,9 %	0 %
Shklar et al.	1968	14,6 %	0,9 %
Ingram et al.	1963	14,8 %	9 %
Schwarz et al.	1981	16,0 %	0 %
Watanabe	1968	21,3 %	11,3 %
Dumbach et al.	1981	22,2 %	0 %
Reddy u.Kameswari	1974	27,3 %	-
Becker et al.	1966	28,6 %	-
Folsom et al.	1972	31,0 %	0,6 %

Der Vergleich der Weltliteratur von 1949 bis 1981 ergibt eine Rate falsch-negativer zytologischer Befunde, die zwischen 0 % (z.B. Medak et al. 1967) und 31,0 % (Folsom et al. 1972) liegt; der Durchschnittswert beträgt 10,5 %. Siehe in diesem Zusammenhang auch Tabelle IV.

Bei den falsch-positiven Zytologien differieren die Werte zwischen 0 % (z.B. Dumbach et al. 1981) und 22,2 % (Wahi u. Gupta 1954): der Durchschnittswert liegt hier aber nur bei 3,1 %.

Die Rate der falsch-negativen zytologischen Befunde bezieht sich immer nur auf die Zahl der histologisch gesicherten Malignome; bezöge man falsch-negative Abstriche auf die Gesamtzahl der Abstriche, so würde die histologische Verifizierung fehlen und die Rate wäre zu niedrig.

Entsprechend werden falsch-positive Zytologien nur auf die Zahl der histologisch gesicherten gutartigen Erkrankungen bezogen.

Blozis (1972) kritisiert an diesen Studien, daß bei den meisten Untersuchungen nur die Schleimhautveränderungen biopsiert wurden, die klinisch verdächtig waren oder deren Abstrich einen positiven oder verdächtigen Befund ergab. Folglich würden klinisch gutartig erscheinende und zytologisch negative Schleimhautveränderungen, hinter denen sich aber ein Karzinom verbirgt, nicht als falsch-negative Befunde berücksichtigt. Um dies auszuschließen, haben z.B. Shklar et al. (1968 u. 1970) in 2052 bzw. 3675 Karzinomfällen jedesmal sowohl zytologische als auch histologische Untersuchungen durchgeführt; sie beobachteten in nur 14,6 % bzw. 13,9 % eine falsche Negativität.

3 Eigene Untersuchungen

Nachfolgend werden eigene Untersuchungen und Ergebnisse abgehandelt.

3.1 Patientengut

Die Untersuchungen befassen sich mit dem Zeitraum von 1977 bis einschließlich 1983 und wurden an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität München getätigt.

Die ermittelten Ergebnisse kamen folgendermaßen zustande:

Anhand der Unterlagen des zytologischen Laboratoriums der 1. Frauenklinik der Universität München, in dem die zytologischen Abstriche der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie ausgewertet und beurteilt wurden, ist für jeden Patienten, bei dem ein Abstrich gemacht wurde, eine Karteikarte angelegt worden.

Es wurden Name und Geburtsdatum des Patienten, der Tag der Abstrichnahme, die Abstrichnummer, die klinische Diagnose bzw. ein eventuell vorliegender Verdacht des behandelnden Arztes, das Ergebnis des Zytologen (Pap I - Pap V) sowie eine kurze Beschreibung des Zellbildes durch den Zytologen vermerkt. Anhand dieser Karteikarten konnten nun im Archiv der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie die Patientenkarten der Ambulanz für alle Patienten, bei denen ein Abstrich gemacht wurde, herausgesucht werden. Aus den Ambulanzkarten wurden folgende Informationen auf den angelegten Karteikarten vermerkt: ein eventuell durchgeführter histologischer

Gewebeschnitt, dessen Ergebnis, das Datum, an dem er gemacht wurde; erfolgte keine histologische Abklärung, so wurde dies ebenfalls vermerkt; bei stationär aufgenommenen Patienten wurde in den Krankengeschichten, die ebenfalls archivarisches erfaßt sind, nachgeforscht, ob zum Beispiel eine Tumorbehandlung erfolgte. Bei Tumorpatienten wird an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie eine Tumorakte geführt. Konnte aus der Ambulanzkarte oder aus den Krankengeschichten ein Hinweis entnommen werden, daß der betreffende Patient ein Tumorpatient war, so wurde im Tumorarchiv nach einer vorliegenden Histologie gesucht. Bei Patienten, bei denen keine Ambulanzkarte zu finden war, bzw. bei Patienten, bei denen eine Histologie vermutet werden mußte, diese jedoch anhand der vorhandenen Unterlagen nicht zu finden war, wurde im Archiv des Pathologischen Instituts (hier wurden die in unserer Klinik gemachten Gewebeschnitte ausgewertet) nach einer Histologie und deren Ergebnis gesucht. Auf den angelegten Karten wurden jeweils entsprechende Vermerke festgehalten.

Die Auswertung der für die Patienten mit zytologischen Abstrichen angelegten Karten ergab folgende Ergebnisse:

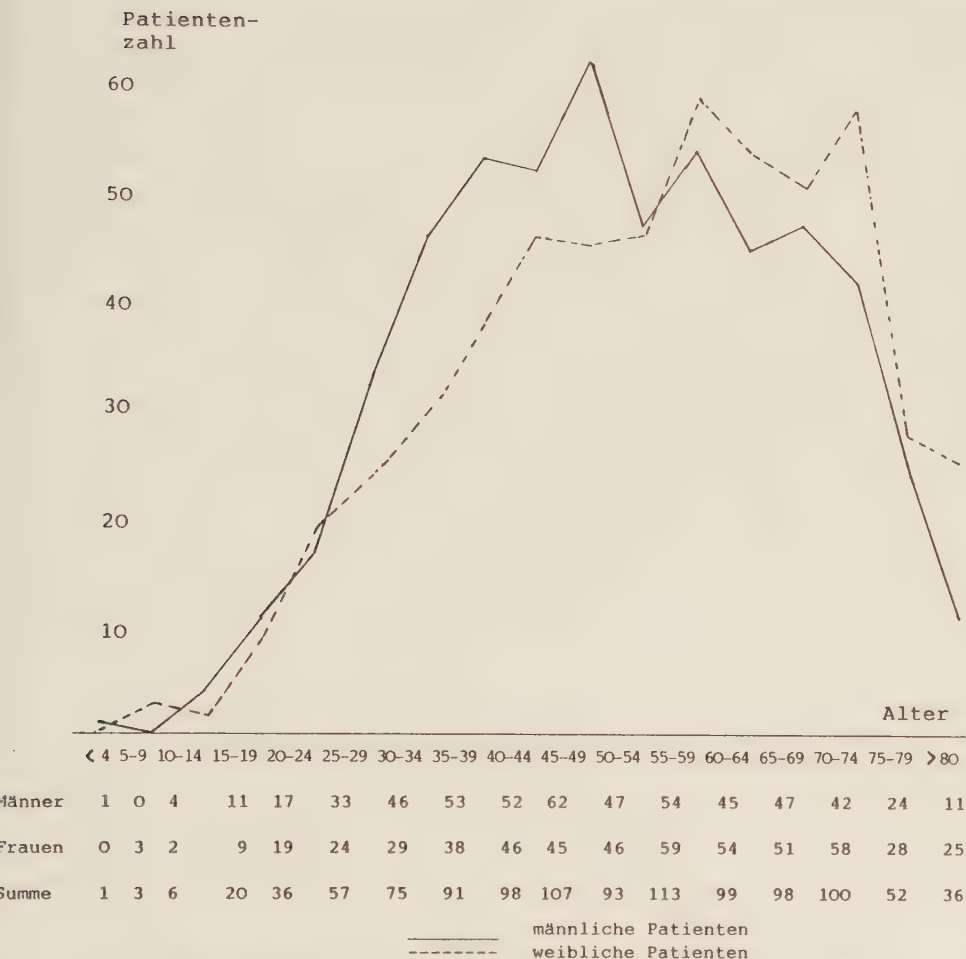
In den Jahren von 1977 bis 1983 wurden an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität München von 1110 Patienten mit klinisch auffälligen Mundschleimhautläsionen 1294 zytologische Abstriche entnommen. Die Diskrepanz zwischen 1110 und 1294 erklärt sich dadurch, daß bei manchen Patienten 2 bzw. 3 Abstriche angefertigt wurden.

Über Alters- und Geschlechtsverteilung der zytologisch untersuchten 1110 Patienten gibt Tab. V Auskunft.

Tab. VI macht statistische Angaben über die Häufigkeit zytologischer Abstriche in den Jahren 1977 bis 1983.

Tabelle V:

Alters- und Geschlechtsverteilung von untersuchten
1110 Patienten mit zytologischen Abstrichen



nicht berücksichtigt sind 21 Männer und 20 Frauen, deren Alter nicht ermittelt werden konnte.

Tabelle VI:

Verteilung der zytologischen Abstriche
in den Jahren 1977 - 1983

110 Zahl der
Patienten

100

90

80

70

60

50

40

Jahr

1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983

Männer	90	79	96	103	90	55	46
Frauen	80	77	103	83	87	64	67
Summe	170	156	199	176	177	109	113

———— männliche Patienten
----- weibliche Patienten

3.2 Statistik richtiger Zytologien

Bei 769 Patienten rechtfertigte der klinische und zytologische Befund keine Probeexzision; das Ergebnis der Zytologie war hier Pap II (in 1-3facher Anfertigung); die klinisch vorgefundenen Mundschleimhautläsionen wurden bis zur Abheilung weiter beobachtet; zumindest wurden die Patienten darauf hingewiesen, bei Nichtabheilen der Läsion sich wieder in unsere ambulante Behandlung zu begeben.

Bei 28 Patienten ergab der erste zytologische Abstrich Pap III, die anschließende Wiederholung dann Pap II. Insgesamt ergab also bei 797 Patienten die Auswertung der Zytologie Pap II ohne daß eine weitere histologische Abklärung erfolgte.

Die klinischen Befunde bzw. Verdachtsdiagnosen lauteten bei diesen Patienten unspezifisches Ulcus (134 x), Leukoplakie (313 x), Erosion (42 x), Entzündung (48 x), Verdacht auf Pilzbefall (14 x), Glossitis (17 x), postoperative Nachkontrolle (13 x), Lichen ruber planus (37 x), Papillom (9 x), Aphte (15 x), Auftreibung (12 x), Fibrom (28 x), unspezifische Schleimhautveränderung (80 x), Neoplasmaverdacht (18 x), Druckstellen (36 x), schlecht heilende Wunde (4 x), Allergieverdacht (2 x), keine klinische Diagnose (29 x). 13 x wurden Abstriche im Zuge der postoperativen Nachkontrolle angefertigt.

Eine genaue Zuordnung der zytologischen Diagnosen zu den entsprechenden klinischen Diagnosen bei Pap II-Zytologien ohne histologische Abklärung ist in Tab. VII aufgeschlüsselt.

Tabelle VII:

Vergleich der klinischen und zytologischen Befunde bei klinisch gutartig erscheinenden und zytologisch unauffälligen (Pap II) Schleimhautveränderungen, die nicht histologisch abgeklärt worden sind

Klin.Befund/ Diagnose	zytologischer Nebebefund											
	H	P	E	KV	EP	EPKV	EH	HP	HKV	EPH	PKV	Vi
15 Aphten	1	2	2	2	1	1						
12 Auftreibungen	3		3	1								
48 Entzündungen		4	15	2	7		2					
42 Erosionen	4	4	6	1	1		1	3				
28 Fibrome	1		6	4	1			2				
17 Glossitiden	1	6	3				1					
313 Leukoplakien	52	22	46	19	14		7	11	5	3	1	
37 Lichenruber	1	7	4	3	3	1	3	2				
13 postoperative Nachkontr.	2			1	1		1					
9 Papillome		1	3	2								
14 V.a. Pilzbe- fall	1	3		1	2			2			1	
5 V.a. Sialade- nitis			1	1			1					
134 unspez.Ulzera	9	10	43	12	7		1	1		1		
80 Schleimhaut- veränd.	12	3	22	9	4		3	1	1	1		1
18 Neoplasma- verdachte			3	2		2		1				
36 Druckstellen	1		1	6					2			
4 schlecht hei- lende Wunden			1									
2 Allergiever- dachte		1										
29 x keine kli- nische Dia- gnose												

H = Hornschollen
 P = Pilzerkrankung
 E = entzündliche Zellveränderung
 D = degenerative Zellveränderung
 VK = vergrößerte Kerne
 Vi = Verdacht auf Virusinfektion

Um die Ergebnisse der Zytologie mit denen der Histologie vergleichen zu können, kann man bei jedem Patienten nur 1 zytologischen und 1 histologischen Befund gelten lassen. Unterschiedliche Zytologien wurden folgendermaßen eingestuft:

eine zuerst negative und dann verdächtige Zytologie
als verdächtige Zytologie,

eine erst verdächtige und dann negative Zytologie
als negative Zytologie,

eine erst positive und später verdächtige Zytologie
als positive,

eine erst verdächtige und dann positive Zytologie
als positive Zytologie,

eine zuerst positive und später dann negative Zytologie auch als positive Zytologie.

Über unterschiedliche Ergebnisse von Zytologien der gleichen Mundschleimhautläsion gibt Tab. VIII Auskunft.

Tabelle VIII:

Unterschiedliche Beurteilung von Zytologien mit
gleichem Entnahmeort

- 1) Erst negative, dann verdächtige Zytologien
(Pap I, Pap II) (Pap III)

Klinische Diagnose:	Histologie
1 Ulcus	Leukoplakie
2 Leukoplakien	Leukoplakie
1 Stomatitis ulzerosa	Leukoplakie

- 2) Erst verdächtige, dann negative Zytologien
(Pap III) (Pap I, Pap II)

(darin enthalten sind 28 Fälle ohne nachfolgende
Histologie)

Klinische Diagnose:	1 Glossitis
	2 entzündliche Veränderungen
	1 Schleimhautveränderung
	1 Lingua geographica
	1 Schleimhauteffloreszenz
	1 Reizfibrom
	3 Druckstellen
	6 Leukoplakien
	1 Neoplasmaverdacht
	1 Epithelnekrose
	1 Papillom
	2 Erosionen
	5 Ulzera
	1 Stomatitis
	1 Druckstelle
	3 x keine klinische Diagnose

- 3) Erst positive, dann verdächtige Zytologien
(Pap IV, Pap V) (Pap III)

Klinische Diagnose: 1 x Verdacht auf Platten-
epithel-Karzinom Rezidiv
(die Histologie ergab: kein Anhalt für Malignität)

- 4) Erst verdächtige, dann positive Zytologie
(Pap III) (Pap IV, Pap V)

Klinische Diagnose: 1 papillomatös veränderte Schleim-
haut (Patient später nicht mehr
erschieden; eine Histologie
konnte nicht angefertigt werden)

1 tumorös veränderte Schleimhaut
(die Histologie ergab: Gingivitis)

- 5) Erst negative, dann positive Zytologie
(Pap I, Pap II) (Pap IV, Pap V)

Klinische Diagnose: leukoplak. veränderter Mund-
boden
(keine Histologie)

- 6) Erst positive, dann negative Zytologie
(Pap IV, Pap V) (Pap I, Pap II)

leukoplakisch veränderter Mundboden
(keine Histologie)

Bei den Fällen unter 5) und 6) handelt es sich um ein
und denselben Fall: 12. 8.81 Pap II (keine Histologie)
20.11.81 Pap IV (keine Histologie)
16.12.81 Pap II (keine Histologie)

Liegen von derselben Schleimhautveränderung unterschiedliche histologische Diagnosen vor, so wird die mit der höchsten Malignitätsstufe übernommen. In 4 Fällen änderte sich die histologische Diagnose nur innerhalb der Gruppe der malignen bzw. benignen Erkrankungen, blieb also negativ bzw. positiv in Beziehung auf die Erkrankung. In 1 Fall dagegen wurde dieselbe Schleimhautveränderung histologisch zuerst als gutartige und später dann als bösartig eingestuft. Tab. IX zeigt alle Fälle, deren 1. Gewebsschnitt anders beurteilt wurde als der nachfolgende.

Tabelle IX:

a) Fälle, deren 1. Gewebeschnitt anders beurteilt wurde als der nachfolgende:

Patient, Alter	Klinik	Zytologie	Histologische Diagnose
B., Paula; 58 Jahre	Leukoplakie	Pap III	1. Histo.: fibröser Schleimhautpolyp 2. Histo.: chronische Gingivitis mit leukoplakischer Hyperplasie
B., Katharina; 43 Jahre	Reizfibrom	Pap II	1. Histo.: Hyperplasie der Mundschleimhaut und Sialadenitis 2. Histo.: unauffälliges Mundschleimhautgewebe
B., Otto; 48 Jahre	Malignomverdacht	Pap II	1. Histo.: unspezifische Entzündung 2. Histo.: eitrige nekrotisierende Osteomyelitis
E., Karl; 62 Jahre	Malignomverdacht	Pap V	1. Histo.: Plattenepithelkarzinom 2. Histo.: malignes Melanom

b) Fall, dessen 1. Gewebeschnitt falsch negativ war:

K., Karl; 56 Jahre	Ulcus	Pap II	1. Histo.: leukoplakische Hyperplasie 2. Histo.: hochdifferenziertes Plattenepithelkarzinom
-----------------------	-------	--------	--

Bei 97 Patienten mit dem Ergebnis der Zytologie Pap II (1-2fache Anfertigung) wurde zusätzlich ein histologischer Gewebeschnitt gemacht. Insgesamt wurden bei dieser Patientengruppe 103 Histologien angefertigt. Eine Gegenüberstellung der sowohl von zytologischer als auch histologischer Seite als gutartig eingestuftten Fälle zeigt Tab. X. Die bösartigen Mundschleimhautveränderungen, deren Zytologieergebnis Pap II war, sind ebenfalls in Tab. X aufgeführt.

Tabelle X:

Vergleich der klinischen, zytologischen und histologischen Befunde von Pap II-Zytologien

I) Gutartige Mundschleimhauterkrankungen

. Entzündungen:

- 5 chronische Entzündungen (Ulzera)
- 2 chronische Entzündungen (Erosionen)
- 3 unspezifische Ulzera (Ulzera)
- 1 erosiver Schleimhautdefekt (Ulcus)
- 1 chronische unspezifische Sinusitis
- 4 chronische Entzündungen (Entzündungen)
- 1 Stomatitis aphtosa (Ulcus)
- 1 entzündliche Plattenepithelhyperplasie (Fistel)
- 1 entzündliche Plattenepithelhyperplasie (chron. Entzündung)
- 2 entzündliche Plattenepithelhyperplasien (V.a. Leukoplakie und Papillomatose)

. Hyperplasien:

- 2 parakeratotische Plattenepithelhyperplasien (Schleimhautveränderungen)
- 2 einfache Plattenepithelhyperplasien
- 3 Reizfibrome (chron. Bißwunde)
- 1 Lappenfibrom (Entzündung)
- 1 Reizfibrom (Verdacht auf Leukoplakie)
- 1 Reizfibrom (Zustand nach Plattenepithel-Ca-Operation)
- 1 Granuloma teleangiectaticum (Hyperkeratose)
- 1 Epulis gigantocellularis (Leukoplakie)



Tabelle X - Fortsetzung -

. benigne Tumoren:

- 1 Naevuszellnaevus (V.a. malignes Melanom)
- 1 polypöse Schleimhautveränderung (V.a. Papillom)
- 2 Schleimhautpolypen (1 Erosion, 1 V.a. Leukoplakie)
- 1 papilläres Hämangiom (exophytisch wachsende
Effloreszenz)
- 1 Papillom (Auftreibung)
- 12 Lichen ruber planus (9 V.a. Lichen ruber planus
3 Erosionen)
Leukoplakien (22 einfache Leukoplakien
 - 1 verruköse "
 - 5 ulzerierte "
 - 2 erosive "
 - 5 papilläre ")

. zystische Veränderungen:

- 2 Speichelgangzysten (Auftreibung)
- 1 fissurale Zyste (Auftreibung lateraler Nasen-
eingang)

+ 4 x: keine pathologische Veränderung; reguläres
für den Ort übliches Gewebsmaterial

II) Bösartige Mundschleimhautveränderungen

- 1 verhornendes Plattenepithel-Karzinom
- 1 Plattenepithel-Karzinom-Rezidiv

Bei 29 Patienten mit dem zytologischen Ergebnis Pap IV oder Pap V (in 1-3facher Anfertigung) wurden insgesamt 37 Histologien (in 1-2facher Ausführung) angefertigt. Der Histologe bestätigte hier den Malignitätsverdacht des Zytologen in den meisten Fällen. Tab. XI zeigt die klinischen, zytologischen und histologischen Befunde dieser Patientengruppe;



ebenfalls mitaufgeführt sind die gutartigen Mundschleimhautveränderungen, deren Zytologieergebnis jedoch Pap IV oder Pap V war.

Tabelle XI:

Vergleich der klinischen, zytologischen und histologischen Befunde Pap IV und Pap V betreffend

1) Bösartige Mundschleimhautveränderungen

- 25 Plattenepithelkarzinome
 - (1 Auftreibung
 - 5 exophytisch-ulzerierte Tumoren
 - 18 Ulzera
 - 1 Leukoplakie)
- 2 Maligne Melanome
- 1 Carcinoma in situ (Erythroplakie)

2) Gutartige Mundschleimhautveränderungen

- 1 Gingivitis
- 1 Hyperplasie
- 1 Leukoplakie
- 1 unauffälliges Schleimhautgewebe
- 1 Granuloma pyogenicum

Bei 21 Abstrichen konnte der Zytologe keine Aussage treffen. Das Präparat war unbrauchbar, da entweder nur Blut bzw. gar nichts (evtl. falsche Abstrichtechnik) im Ausstrich zu sehen war oder das Präparat nicht beurteilbar war, da die Fixierung unzureichend

war. Der Abstrich wurde in diesen Fällen mit Pap O klassifiziert. In diesen 21 Fällen erfolgte bei 7 Patienten anschließend eine histologische Abklärung. Tab. XII zeigt die 7 histologisch abgeklärten Fälle.

Tabelle XII:

7 histologisch abgeklärte Fälle von insgesamt 21
Pap O

Klinik/Ort der Entnahme	Histologie
Aspirationszytologie (Zystenflüssigkeit)	mittel- bis hochdifferenziertes verhornendes Plattenepithel-Karzinom
Ulcus	verrucöses hochdifferenziertes verhornendes Plattenepithel-Karzinom
Stomatitis	unspezifische Entzündung
Ulcus	unspezifischer Ulcus
keine klinische Diagnose	unspezifische Entzündung
Planum buccale, Auftreibung	zystischer Speicheldrüsengang mit intraduktalem monomorphem Adenom
Gingivitis	Gingivitis hyperplastica

In 1 Fall wurde der Abstrich wiederholt; die restlichen Fälle wurden nicht weiter verfolgt oder die Patienten sind nicht mehr erschienen.

Bei den Zytologien mit dem Ergebnis Pap O ist wie auch bei den Pap II-Zytologien ohne histologische Abklärung eine Aussage über die Treffsicherheit der Zytologie nicht möglich, da die histologische Abklärung fehlt. Dies gilt außerdem für 11 Patienten mit dem Zytologieergebnis Pap IV oder Pap V. Eine weitere histologische Abklärung konnte hier nicht erfolgen. Entweder erschienen die Patienten trotz mehrfacher Aufforderung nicht mehr, in einigen Fällen waren falsche Adressen angegeben worden, oder die Patienten hatten sich auf der Durchreise befunden.

Einige unserer Pap O-Abstriche - besonders wenn sie am harten Gaumen lokalisiert waren - hatten praktisch keinen Informationswert, weil sie nur kernlose Hornschollen und Parakeratosen zeigt. Dies ist zu vermeiden, wenn vor dem Abstrich die Hornschicht von hyperkeratinisierten Arealen mit einem scharfen Metallspatel oder Skalpell abgeschabt wird.

Bei manchen Pap-O-Abstrichen war zu wenig Zellmaterial vorhanden: hier ist der Kliniker offenbar zu zaghaft vorgegangen.

3.3 Falsch-positive Zytologien

Die Nachforschungen für den Zeitraum 1977 bis 1983 ergaben folgende Fälle, bei denen sich die Zytologie im Sinne von "falsch positiv" geirrt hat.

Fall 1: W., Josefa; 63 Jahre alt;
Präparatnummer 190/77

Die Patientin kam am 15.7.1977 zu uns in ambulante Behandlung. Im Bereich Regio 11 vestibulär zeigte sich klinisch eine kirschgroße Gingivahyperplasie.

Der zytologische Abstrich wurde vom Zytologen damals folgendermaßen interpretiert: Dyskariosen, spindelförmige Zellen, Anisonukleosen; Klassifikation Pap IV.

Eine Histologie vom August 1977 ergab als Ergebnis: unspezifische, chronisch hyperplastische, polypöse Gingivitis, keine Epithelatyphen, kein Anhalt für Malignität, oberflächliche Epithelnekrosen.

Die Patientin ist in den folgenden Jahren nicht mehr in unserer Klinik erschienen.

Die Nachbewertung des Präparates, die im Zuge unserer Untersuchung bei allen hier speziell vorgestellten Fällen vorgenommen wurde, ergab von 2 unabhängig voneinander auswertenden Zytologen eindeutig die Klassifizierung Pap III. Beide Nachuntersucher fanden starke Verhornungstendenz mit Parakeratosen und fraglichen Atypien, leichte Kernvergrößerung, aber zytologisch keine eindeutigen Atypien. Vor allem die Parakeratosen mit Zeichen der Entzündung dürften nach Meinung der Zytologen die Ursache für die Überbewertung gewesen sein.

Fall 2: P., Richard; 57 Jahre alt;
Präparatnummer 184/78

Der Patient kam am 25.7.1978 wegen eines Ulcus an der Unterlippe zu uns in die Klinik. Klinisch zeigte sich eine linsengroße, schmierig belegte Ulzeration mit erhabenem Rand.

Der Zellausstrich ergab atypische Zellen, vergrößer-

te Chromatinstrukturen, freiliegende hypochromatische Zellkerne; die Einteilung war Pap V.

Der 3 Tage später gemachte Gewebeschnitt wurde vom Histologen folgendermaßen interpretiert: chronisch unspezifisches Ulcus mit randständiger Plattenepithelhyperplasie; kein Anhalt für Malignität. Eine nachfolgende Kontrolluntersuchung war unauffällig; der Patient ist in den nachfolgenden Jahren nicht mehr erschienen.

Die Nachuntersuchung des Präparates ergab unabhängig voneinander von den Zytologen die Klassifizierung Pap III. In ihrer Beurteilung fanden sie stark degenerative Veränderung, das Material sei nicht sicher beurteilbar, eher negativ.

Pap V ist ihrer Meinung nach eindeutig überinterpretiert. Der Grund hierfür dürfte in den stark degenerativen Veränderungen zu suchen sein.

Fall 3: H., Gertrud; 53 Jahre alt;
Präparatnummer 228/78

Die Patientin erschien bei uns am 7.9.1978 zur ambulanten Behandlung. An der rechten Wangenschleimhaut zeigte sich eine 10-Pfennig-Stück große verrucös-leukoplakische Veränderung der rechten Wangenschleimhaut. Den Zellausstrich beschrieb der Zytologe mit Dyskariosen, atypischen freiliegenden Kernen und Entzündungen. Er bewertete ihn als Pap V. Die am 26.9.1978 gemachte Histologie hingegen erbrachte folgendes Ergebnis: leukoplakische Plattenepithelhyperplasie mit leichten Epithelatypien und herdför-

miger oberflächlicher Erosion sowie einer ausgeprägten chronischen Entzündung; kein Anhalt für gesteigerte Atypie oder Malignität.

Die Nachuntersucher bewerteten den Abstrich jeweils mit Pap III. Sie gaben in ihrer Beurteilung folgendes an: sehr viel Blut, Parakeratosen und starke Kernvergrößerung; bei dem schlechten Erhaltungszustand des Materials, keine sicheren Atypien zu diagnostizieren; massive Entzündungsmerkmale. Nach Ansicht der Zytologen kann dieser Fall jedoch *nicht* zu den "falsch-positiven" Beispielen gerechnet werden. Die Tatsache, daß sowohl bei der Erstbewertung als auch bei der Nachuntersuchung des Abstriches von "leichten Epithelatypien" die Rede ist, zeigt die Richtigkeit des Einordnens dieses Falles zu den positiven Beispielen an. Allerdings, so die Nachbewerter, wäre eine Einordnung zur Kategorie Pap IV völlig ausreichend gewesen; in diesem Falle könne aber nicht die Rede davon sein, daß sich die Zytologie im Sinne von "falsch positiv" geirrt habe.

Fall 4: L., Elisabeth; 56 Jahre alt;
Präparatnummer 298/80

Die Patientin war bereits im Zeitraum von 1965 bis 1975 wegen eines Plattenepithel-Karzinoms der Wange und des Oberkiefers bei uns in Behandlung.

Mit Verdacht auf ein Rezidivgeschehen wurde am 9.9. 1980 ein Abstrich aus dem Oberkiefer-Vestibulum-bereich gemacht, der mit Pap IV beurteilt wurde.

In der Beurteilung des Zytologen wurde der Verdacht auf einen positiven Befund geäußert aufgrund massiver degenerativer Veränderungen und Entzündungen. Eine zweimal durchgeführte Histologie ergab jeweils den Befund "kein Anhalt für Zellatypien oder Malignität". Die beiden Nachuntersucher beurteilten den Abstrich als Pap III. Sie konnten fast nur Blut sehen, sehr schlecht erhaltenes und degenerativ verändertes Material. Charakteristisch, daß Nachuntersucher 1 den Verdacht äußerte, es könne sich um Strahlenveränderungen handeln, ansonsten würde er eher zu Pap IV tendieren.

Tatsächlich wurde die Patientin im Zeitraum von 1965 bis 1975 bei uns nachbestrahlt; der behandelnde Arzt, der den Abstrich vornahm, hatte dem Zytologen diese Information jedoch vorenthalten. Dieses Beispiel zeigt, wie wichtig der Informationsaustausch zwischen dem behandelnden Kliniker und dem auswertenden Zytologen ist. Eine erfolgte Bestrahlung muß dem Zytologen ganz einfach mitgeteilt werden, zumal eine derartige Vorbehandlung Zellen und Zellkerne derart verändern kann, daß sie ohne zusätzliche Information für den Zytologen atypisch bzw. maligne erscheinen. Als Grund für die zu hohe Einstufung des Präparates ist folglich auch der Umstand anzusehen, daß der Kliniker dem Zytologen eine vorher durchgeführte Bestrahlung nicht mitteilte.

Fall 5: H., Josef; 78 Jahre alt;
Präparatnummer 115/81

Bei diesem Patienten wurden insgesamt 3 Abstriche vorgenommen. Klinisch zeigte sich ein leukoplakisch

verändertes Ulcus im Bereich des dorsalen Zungenrandgrundes. Der erste Abstrich am 12.8.1981 wurde als Pap II gewertet. Den Wiederholungsabstrich vom 20.11.1981 von derselben Stelle beurteilte der Zytologe als Pap IV mit folgender Begründung: Kernvergrößerungen mit zum Teil Dyskariosen. Als sich die leukoplakische Veränderung jedoch klinisch zurückbildete, fertigte man am 16.12.1981 einen dritten Abstrich an, der nun das Ergebnis Pap II erbrachte. Eine Histologie wurde in diesem Falle nicht angefertigt. Eine Nachuntersuchung des Präparates mit der Beurteilung Pap IV konnte leider nicht vorgenommen werden, da sich das Präparat im Archiv der Frauenklinik nicht auffinden ließ.

Trotz einiger Unklarheiten in diesem Falle soll nach Rücksprache mit dem Zytologen dieses Beispiel zur Rubrik "falsch positiv" gerechnet werden.

Fall 6: H.; Therese; 79 Jahre alt;
Präparatnummer 188/83

Klinisch zeigte sich bei der Patientin an einer Prothesendruckstelle in Regio 44 überschießendes Granulationsgewebe mit Verdacht auf ein Granuloma pyogenicum. Der Abstrich vom 1.7.1983 zeigte degenerative Veränderungen, zum Teil auch Blut, deutliche Kernvergrößerung und Chromatinvergrößerung; er wurde als Pap IV eingestuft. Die Histologie vom 8.7.1983 hingegen bestätigte den klinischen Verdacht eines gutartigen Granuloma pyogenicum.

Bei der Nachbeurteilung bewerteten beide Zytologen den Abstrich mit Pap III. Ihre Beschreibung des

Zellbildes lautete folgendermaßen: viel Blut; schlecht erhaltenes, degeneratives Material, deutliche Kernvergrößerung, aber keine sicheren Chromatinvergrößerungen; Pap IV ist überinterpretiert.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß nach Rücksprache mit dem Zytologie-Labor für den Zeitraum 1977 bis 1983 *fünf* Fälle nachgewiesen werden konnten, bei denen sich die Zytologie im Sinne von "falsch positiv" geirrt hatte.

3.4 Falsch-negative Zytologien

Fall 1: K., Karl; 56 Jahre alt;
Präparatnummer 108/78

Der Patient zeigte klinisch das Bild der Rezidivierung eines früher behandelten Mundbodenkarzinoms in Regio 33; außerdem war eine Radiatio durchgeführt worden. Der zytologische Abstrich vom 10.4.1978 wurde als Pap II gewertet; der Zytologe verwies damals lediglich auf den massiven Pilzbefall. Das Ergebnis des Zytologen schien richtig negativ zu sein, zumal die Histologie vom 3.5.1978 zu folgendem Resultat kam: geringe unspezifische, chronische Entzündung, Kernvergrößerungen; keine Atypien. Eine weitere Histologie, im Herbst 1978 von derselben Stelle entnommen, ergab jedoch ein hochdifferenziertes, verhornendes Plattenepithel-Karzinom.

In diesem Falle scheinen sich also *Zytologie und Histologie* zunächst geirrt zu haben, da beide Ergebnisse negativ waren. Dieser Umstand läßt gleichzeitig jedoch den Verdacht aufkommen, daß sowohl die Probeexzision und auch der zytologische Abstrich von der falschen Stelle genommen wurden. Ein eindeutiges Versagen der Zytologie kann nicht nachgewiesen werden.

Interessant, daß sich die beiden Nachuntersucher des Abstriches vom 10.4.1978 in diesem Beispiel erstmals nicht ganz einig waren. Während Untersucher 1 zum Ergebnis Pap II kam, teilte Untersucher 2 den Abstrich der Klasse Pap III zu. In der Beurteilung wird auf massive Entzündung, Kernvergrößerungen und keine sicheren Atypien hingewiesen.

Fall 2: S., Christa; 56 Jahre alt;
Präparatnummer 116/79

Dieser Fall kann nicht zu den falsch negativen Zytologien gezählt werden. Da er ein Beispiel ist für eine falsche Indikationsstellung des zytologischen Abstriches, soll er jedoch hier aufgeführt werden:

Die Patientin kam in unsere Klinik wegen einer pfenniggroßen Auftreibung im Bereich des harten Gaumens. Der Verdacht des behandelnden Arztes lautete Reizfibrom. Die am 26.3.1979 durchgeführte Zytologie erbrachte das Ergebnis Pap II. Die am 12.4.1979 und am 19.4.1979 entnommene Probeexzision ergab jedoch in beiden Fällen ein papillär gebautes Adenokarzinom, ausgehend vom Speichelgangsystem der kleinen Mundspeicheldrüsen.

Zunächst schien es also, als ob sich die Zytologie im Sinne von "falsch negativ" geirrt hätte. Bei unseren Nachforschungen in den Krankenunterlagen stießen wir jedoch auf den Vermerk, daß die Schleimhaut der Auftreibung des sich in die Kieferhöhle ausbreitenden Karzinoms intakt gewesen ist. Ein Abstrich einer intakten Schleimhaut kann natürlich nicht positiv sein; er kann deshalb nicht zum Nachweis herangezogen werden für ein malignes Geschehen, das von unversehrtem Schleimhautgewebe bedeckt ist.

Statistisch wurde dieses Beispiel unter der Rubrik "richtig negativ" gewertet.

Fall 3: L., Maria; 89 Jahre alt;
Präparatnummer 93/79;

Auch bei diesem Fall ist vorzuschicken, daß ein eindeutig falsch negatives Versagen der Zytologie nicht nachgewiesen werden kann.

Die Patientin L., Maria war im August 1978 im Bereich des harten Gaumens links wegen eines Plattenepithel-Karzinoms operiert worden. Damals wurde auf eine Bestrahlung verzichtet aufgrund des hohen Alters der Patientin und weil die Randschnitte histologisch tumorfrei waren. Im Oktober 1978 trat ein Rezidiv auf. Trotz mehrfacher Aufforderung kam die Patientin erst im Februar 1979 wieder in unsere Klinik zur Behandlung. Die Ausdehnung des Tumors hatte sich inzwischen verdoppelt. Am 7.3.1979 wurde vom Ulcus, das sich klinisch zeigte, ein Abstrich gemacht, der jedoch vom Zytologen als Pap II gewertet wurde.

Erst ab Mai 1979 wurde die Patientin, die sich inzwischen erneut unserer Behandlung entzogen hatte, bei uns stationär aufgenommen; sie verstarb schließlich.

Eine entsprechende Histologie zum Abstrich vom 7.3. 1979 liegt leider nicht vor; dennoch geht aus den Unterlagen der stationären Behandlung ab Mai 1979 eindeutig hervor, daß es sich um ein Rezidiv des im August 1978 operierten Plattenepithel-Karzinoms gehandelt hat. Der Verdacht liegt nahe, daß der Abstrich nicht an der richtigen Stelle entnommen worden war. Dieser Ansicht sind auch die beiden Nachuntersucher, die das Präparat erneut eindeutig als Pap II einstufen: in ihrer Beurteilung geben sie lediglich entzündliche Veränderungen ohne Atypien an.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß in 2 Fällen ein falsch-negatives Versagen der Zytologie möglich ist, eindeutig jedoch nicht nachgewiesen werden kann. Für die nachfolgenden Auswertungen bzw. Statistiken soll die Zahl der falsch-negativen Fälle im Zeitraum von 1977 bis 1983 deshalb auf 1 - 2 festgelegt werden.

3.5 Pap III-Zytologien

Bei 82 Patienten war das zytologische Abstrichergebnis (in 1-2facher Anfertigung) Pap III, ohne daß eine weitere histologische Abklärung erfolgte.

Bei 73 Patienten wurde eine Pap III-Zytologie (in 1-3facher Anfertigung) histologisch abgeklärt (in 1-2facher Anfertigung); insgesamt wurden bei dieser

Patientengruppe 80 Histologien erstellt. Einen Vergleich der klinischen zytologischen und histologischen Befunde der Patienten mit dem Abstrichergebnis Pap III zeigt Tabelle XIII.

Tabelle XIII:

Vergleich der klinischen, zytologischen und histologischen Befunde (Pap III)

1) gutartige Mundschleimhautveränderungen

- unspezifische Entzündungen (2 Erosionen,
2 Gingivitiden,
9 Ulzera)
- leukoplakische Hyperplasien (9 einfache H.
6 ulzerierte H.
3 verruköse H.
3 papillomatös-ulzerierte H.
3 erosive H.
3 papilläre H.)
- 3 Reizfibrome (Ulcus)
- 2 Reizfibrome (exophyt. wachsende Tumoren)
- 2 Zysten (davon 1 radikuläre)
- 1 dermales Naevuszellnaevus (Ulcus)
- 1 fibromatöser Polyp (Leukoplakie)
- 5 Lichen ruber planus (3 Ulzera, 2 Erosionen)
- 2 Papillome (1 Ulcus, 1 exophyt. wachsender Tumor)
- 1 Granuloma pyogenicum
- 2 Plattenepithelhyperplasien
- 2 Osteomyelitiden (1 Osteoradionekrose)
- 1 Strahlennekrose (Ulcus)

2) bösartige Mundschleimhautveränderungen

- 18 Plattenepithelkarzinome (14 Ulzera,
2 Leukoplakien,
1 Entzündung,
1 Zystenpunktat)

Die Pap III-Befunde bilden eine eigene Gruppe, in der eine eindeutige Malignitätsbeurteilung nicht möglich ist und die somit weder als gutartig noch als bösartig eingestuft werden können.

Von insgesamt 227 erstellten Histologien wurden 80 (= 35,2 %) in die Gruppe III nach Papanicolaou eingeordnet.

Aufgrund der nicht eindeutigen Aussage der Gruppe III (siehe auch Tab. II) stellen Zytologien mit der Klassifizierung Pap III einen für die Klinik insgesamt gesehen wenig befriedigenden Befund dar.

4 Kritik und Auswertung der Ergebnisse

4.1 Vergleich mit einer Untersuchung für den Zeitraum 1972 bis 1976

Die vorliegende Arbeit stellt die Fortsetzung einer Untersuchung dar, die mit gleicher Zielsetzung für den Zeitraum 1972 bis 1976 durch einen früheren Doktoranden getätigt wurde.

Für den Zeitraum von 1972 bis 1976 ergaben sich folgende wesentlichen Ergebnisse:

Es wurden 508 Zytologien bei 395 Patienten erstellt. 58 (= 56 %) von 104 histologisch untersuchten Schleimhautveränderungen erwiesen sich als gutartig, 46 (= 44 %) als bösartig.

Von den 58 gutartigen Läsionen der Mundschleimhaut teilte der Zytologe ein:

- 44 (= 75,9 %) in die Gruppe Pap I und Pap II
- 13 (= 22,4 %) in die Gruppe Pap III
- 1 (= 1,7 %) in die Gruppe Pap IV

Von den 46 bösartigen Tumoren der Mundhöhle wurden vom Zytologen eingeteilt:

- 20 (= 43,5 %) in die Gruppe Pap IV und Pap V
- 21 (= 45,7 %) in die Gruppe Pap III
- 5 (= 10,8 %) in die Gruppe Pap I und Pap II

Die Falsch-negativ-Rate von 5 Fällen bei 46 Malignomen beträgt also 10,8 %.

Die Falsch-positiv-Rate von 1 Fall bei 58 histologisch gesicherten gutartigen Mundschleimhautveränderungen beträgt somit 1,7 %.

Auf die Gesamtzahl der Patienten bezogen, deren Abstrich negativ war (349), sinkt die Fehlerquote der falsch positiven Zytologien sogar auf 0,3 %.

Für den Zeitraum 1977 bis 1983 gilt:

1294 Zytologien bei 1110 Patienten wurden angefertigt.

227 Histologien wurden insgesamt erstellt:

- 7 bei einer Zytologie Pap 0
- 103 bei einer Zytologie Pap II
- 80 bei einer Zytologie Pap III
- 37 bei einer Zytologie Pap IV oder Pap V

Von insgesamt 160 gutartigen (histologisch gesicherten) Läsionen der Mundhöhle teilte der Zytologe ein:

- 93 (= 58,1 %) in die Gruppe Pap I/Pap II
- 62 (= 38,8 %) in die Gruppe Pap III
- 5 (= 3,1 %) in die Gruppe Pap IV/Pap V

Die Falsch-positiv-Rate beträgt also 3,1 %;

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten, deren Abstrich negativ war (797 Pap II ohne histologische Abklärung + 160 gutartige, histologisch abgeklärte Fälle), sinkt sie sogar auf 0,5 %.

Von 52 bösartigen (histologisch gesicherten) Tumoren der Mundhöhle teilte der Zytologie ein:

32 (= 61,5 %) in die Gruppe Pap IV/Pap V

18 (= 34,6 %) in die Gruppe Pap III

1-2(1,9-3,8 %) in die Gruppe Pap I/Pap II

Die Falsch-negativ-Rate liegt also im Bereich 1,9 - 3,8 %.

Beim Vergleich der Ergebnisse der Zeiträume 1972 bis 1976 und 1977 bis 1983 fällt folgendes auf:

Die Zahl der Patienten mit zytologischen Abstrichen pro Jahr ist gestiegen: ein Zeichen dafür, daß sich die Zytologie als diagnostische Maßnahme an unserer Klinik durchgesetzt hat. In den Jahren 1982 bis 1983 war allerdings ein Rückgang der Zytologien zu verzeichnen. (Siehe Tab. VI)

Die Rate der falsch-negativen Zytologien wurde deutlich gesenkt; dies ist als absoluter Fortschritt anzusehen, da ja die Auswirkungen bei falsch-negativen Zytologien am schlimmsten sind. Ursache dieser Verbesserung kann die inzwischen doch gesteigerte Erfahrung der Zytologen sein, was die Zytodiagnostik in Bezug auf Mund- und Kieferkrankheiten anbelangt. Das Hauptgebiet ist und war ja bisher die Gynäkologie.

Aber: Die Senkung der Falsch-negativ-Quote ist eventuell der Grund für die Erhöhung der Rate der falsch-positiven Abstriche. Das Bemühen um die Vermeidung einer fatalen Falsch-negativ-Diagnose könnte die Ursache dafür sein, daß der Zytologe im Zeitraum 1977 bis 1983 öfter falsch-positiv diagnostizierte. Ein falsch-positiver Befund ist zwar ärgerlich für Arzt und Patient, doch hat er keine Bedeutung, da er in der Regel eine Probeexzision veranlaßt und somit richtiggestellt wird. Er kann folglich keinen Schaden anrichten.

Anlaß zur Kritik muß auch noch das Ergebnis der Pap III-Zytologien geben: eine Senkung der Pap III-Quote, die ja keine eindeutige diagnostische Aussage macht, konnte gegenüber dem Zeitraum 1973 bis 1976 nicht erzielt werden.

4.2 Falsch-positive Zytologien: ein Vergleich mit anderen Autoren

Wie Tabelle IV zeigt, liegt die Rate der falsch-positiven Zytologien in der internationalen Literatur bei 3,1 %. - Unsere Fehlerquote liegt ebenfalls bei 3,1 %; sie ist identisch mit dem Literaturwert.

Wie unterschiedlich die Ergebnisse jedoch ausfallen, zeigen vor allem die Werte, die wesentlich höher als der Durchschnitt liegen:

Wahi u. Gupta	1954	(22,2 %)
Watanabe	1959	(11,3 %)

(siehe Tab. III)

Bei anderen Autoren werden die Pap III-, Pap IV- und Pap V-Zytologien, denen histologisch ein Malignom zugrunde lag, in einer Gruppe als richtig-positive Zytologien zusammengefaßt. Dies ist allerdings wegen der nicht eindeutigen Aussage der Pap III-Gruppe unkorrekt. Hierunter fallen folgende Autoren:

von Haam	1965	(1,1 %)
Ingram et al.	1963	(9,0 %)
Sandler et al.	1960	(5,3 %)
Shklar et al.	1968	(0,9 %)
Umiker et al.	1960	(11,1 %)

Bereits hingewiesen wurde darauf, daß sich die Rate der falsch-positiven Zytologien auf 0,5 % senken würde, wenn man davon ausginge, daß die 797 Pap II-Zytologien ohne histologische Abklärung richtig-negativ sind: man kann dies wegen der fehlenden Histologie nicht beweisen, darf gleichzeitig aber davon ausgehen, daß dies zum großen Teil der Fall ist, zumal die meisten dieser Mundschleimhautläsionen selbständig wieder abheilten.

Ursache für ein falsch-positives Ergebnis kann sein:

- a) eine Fehldeutung des Zellbildes durch den Zytologen,
- b) Abstriche aus vorbestrahlten Arealen, da radiogene Dyskariosen oft nur schwer von präkanzerösen zu unterscheiden sind.

Dem Zytologen ist deshalb eine eventuelle Vorbestrahlung unbedingt mitzuteilen.

4.3 Falsch-negative Zytologien: ein Vergleich mit anderen Autoren

Der Querschnitt der in Tab. IV aufgeführten Autoren gibt falsch-negative Zytologien mit einer Häufigkeit von 10,5 % im Durchschnitt an. Der von uns ermittelte Wert liegt bei nur 1,9 % bzw. 3,8 %. Zieht man den Wert für den Zeitraum 1972 bis 1976 heran, der bei 10,8 % liegt, also dem Autorendurchschnitt in der internationalen Literatur sehr nahe kommt, so läßt sich eindeutig eine Steigerung in der Treffsi-

cherheit durch den Zytologen erkennen. Dies ist umso erfreulicher, zumal die falsch-negativen zytologischen Befunde, da sie Arzt und Patient in falscher Sicherheit wiegen, als entscheidend angesehen werden. Sie gelten als das Kriterium der zytologischen Treffsicherheit.

Ähnliche Werte wie sie bei uns gefunden wurden, geben auch von Haam (1965) mit 2,4 % und Pape (1972) mit 2,5 % an (Tab. III).

Die falsch-negativ-Raten verschiedener Autoren sind nur bedingt miteinander vergleichbar, da einige Autoren auch die falsch-negativen Zytologien dazuzählen, die von einer intakten oder vernarbten, ein Malignom nur bedeckenden, Schleimhaut stammen (Wahi u. Gupta 1954, Morrison et al. 1949).

Andere Autoren wie Cawson (1960) schließen unter der Schleimhaut liegende Tumoren ausdrücklich aus oder beschränken sich sogar nur auf die Untersuchung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle (Banoczy 1961, Gardner 1964, Hopp 1958, Ingram et al. 1963, Medak et al. 1967, Montgomery u. von Haam 1951, Reddy u. Kameswari 1974, Shklar et al. 1968 und 1970, Sandler et al. 1960, Stahl et al. 1967).

Eine falsch-negative Zytologie aufgrund eines Malignoms, das sich unter intakter Schleimhaut befand, wurde in unserer Statistik ebenfalls nicht berücksichtigt.

Als häufigste Ursache für ein Versagen der zytologischen Krebsdiagnostik wird die ungenügende Zell-

entnahme bei oralen Leukoplakien angegeben: Shklar et al. 1968, Stahl et al. 1967, Gardner 1964, Ingram et al. 1963, Folsom et al. 1972, Reddy u. Kameswari 1974.

So nimmt nach Folsom et al. (1972), der 46 falsch-negative Abstriche analysierte, die Zahl der zytologischen Fehldiagnosen mit zunehmender, situsabhängiger Verhornung der Mundschleimhaut zu; die Rate falsch-negativer Zytologien - im Durchschnitt bei ihm 35,3 % - stieg bei Krebs des Mundbodens von 11 %, des weichen Gaumens (hier 27 %), der Zunge (29 %), der Wangenschleimhaut (40 %), des Oropharynx (46 %), der Lippe (62 %) auf 73 % im Bereich der Gingiva propria an.

Auch scheinen hochdifferenzierte, exophytisch wachsende, verhornende Plattenepithelkarzinome zytologisch schwer beurteilbar zu sein (Pape 1972), da diese Form sehr wenig atypische Zellen exfoliiert (Reddy u. Kameswari 1974), Zellatypien nur selten im Tumor vorkommen und dann nur subtil ausgeprägt sind (Blozis 1972).

Reddy und Kameswari (1974) führen ihre hohe zytologische Falsch-negativ-Rate von 27,3 % darauf zurück, daß sie nur bei "revers smokers" vorkommende Karzinome des harten Gaumens untersuchten, diese zu 76 % hochdifferenziert waren und nur wenige atypische Zellen exfoliierten.

Auch Shklar et al. (1970) betonen, daß ein gynäkologischer Zytologe bei Mundhöhlenabstrichen mehr auf Details achten muß als bei Portio- oder Vaginalabstrichen, um die viel feineren Veränderungen an

Oberflächenzellen der meist gut differenzierten Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle nicht zu übersehen. Ein weiterer Unterschied besteht darin, daß - im Gegensatz zum Cervix-Karzinom, das gewöhnlich oberflächlich liegt, desquamiert und lange ein Carcinoma in situ bleibt - das Karzinom der Mundhöhle in einem viel früheren Stadium infiltrierend wächst und häufig durch Krusten oder Keratin verdeckt ist.

Auch andere Autoren wie Shklar et al.(1968)und Pape (1972) mußten feststellen, daß durch Nekrosen und Debris verschmutzte Ulzerationsbezirke vorher ungenügend gereinigt worden waren und so die Abstriche als falsch-negativ gewertet wurden, obwohl sie wegen ihrer schlechten Qualität als unbrauchbar hätten beurteilt werden müssen. Die Entnahmestelle sollte deshalb von Verschmutzungen wie Speiseresten, Schleim, Nekrosen, Detritus, Leukozyten, Bakterien und Fibrinbelägen gereinigt werden. Findet der Zytologe trotzdem vor allem Blutzellen, Schleimspuren u.ä., sollte er nicht zögern, die Zytologie mit Pap O zu klassifizieren.

Watanabe (1968) kam zu einem ganz anderen Ergebnis: anhand von 52 ausgewerteten falsch-negativen Zytologien konnte er in 38 Fällen eine falsche Auslegung des Zellbildes nachweisen, während bei 14 Abstrichen die falsch-negative Aussage damit zu erklären war, daß sich das Malignomgeschehen unter einer intakten Schleimhaut befand.

Bei allen Überlegungen sollte man jedoch auch darauf hinweisen, daß sich auch die Histologie irren kann, wie dies bei einem unserer Falsch-negativ-Fälle der Fall war. Angaben über falsch-negative Biopsiebefunde sind auch in der internationalen Literatur zu finden:

bei Peters und Rysinghani (1956) wurden 23 von 194 malignen Tumoren zunächst histologisch nicht erkannt, bei Sandler (1962) waren es 19 von 208, bei Wahi und Gupta (1954) 2 von 41 Malignomen.

Nach Cawson (1960) sind falsch-negative histologische Befunde in der Mundhöhle deshalb relativ häufig, weil der Chirurg dazu neigt, kleinere Gewebeproben zu entnehmen als der Pathologe wünscht; er hält es deshalb für notwendig, vor jeder Biopsie einen zytologischen Abstrich als Zusatzmaßnahme zu entnehmen.

4.4 Diskussion zu Pap III

Bei vielen angloamerikanischen Autoren werden Pap III-, Pap IV- und Pap V-Zytologien, denen histologisch ein Karzinom zugrunde lag, in einer Gruppe als richtig-positive Zytologien zusammengefaßt. Daß dies nicht ganz korrekt ist, da die Pap III-Befunde eine eigene Gruppe bilden, in der weder gutartig noch bösartig diagnostiziert wird, wurde bereits erwähnt.

Von unseren 227 histologisch nachgeprüften Zytologien wurden bei uns 80 (= 35,2 %) in die Gruppe III nach Papanicolaou eingeordnet.

Verglichen mit anderen Autoren ist der Anteil der Pap III-Gruppe bei unseren Zytologien hoch: Peters und Rysinghani (1956) kam auf 6,4 % und Folsom et al. (1972) auf nur 4,7 % Pap III-Fälle unter ihren zytologischen Befunden.

Für den Kliniker wäre es wünschenswert, wenn der Zytologe möglichst oft zu einer eindeutigen Stellungnahme für die Gruppen Pap I/II oder Pap IV/V kommen würde. Ein so großer Prozentsatz wie bei uns ist deshalb unbefriedigend.

Ein Pap III-Befund kann einerseits einen unsicheren, unklaren, zweifelhaften "indeterminate" Befund darstellen, andererseits gilt er aber bei einigen Autoren schon als verdächtig oder "suggestive for malignancy" (Folsom et al. 1972, Gardner 1964).

Ein Pap III-Befund sollte für den Kliniker mehr in Richtung krebssverdächtig als unverdächtig tendieren, da die Unverdächtigkeit ja nicht erwiesen ist.

Unter unseren 80 histologisch nachkontrollierten Pap-III-Zytologien erwiesen sich 62 als gutartig, 18 stellten sich als Plattenepithelkarzinome heraus (s. Tab. XIII). Bei unserer Untersuchung sind also Pap-III-Zytologien eher als unverdächtig einzustufen. Der Doktorand, der den Zeitraum 1972 bis 1976 bearbeitete, kam zu einem anderen Ergebnis: unter 34 Pap-III-Zytologien mit histologischer Nachkontrolle waren nur 13 gutartige Erkrankungen, aber 21 (= 61,7 %) Malignome.

Pap-III-Abstriche von malignen Tumoren wurden vom Zytologen gelegentlich als entzündliche Zellveränderung gedeutet. Diese Fehleinschätzung kann dadurch zustandekommen, daß zwischen den Veränderungen der entarteten Zelle und entzündlichen Zellreaktionen fließende Übergänge bestehen. Diese differenzialdiagnostische Abgrenzung stellt die Tumorzytologie

vor allem dann vor ihre schwierigste Aufgabe, wenn zwar dyskariotische Zellen im Abstrichbild auffallen, aber eindeutig entdifferenzierte Tumorzellen fehlen.

Neben entzündlichen Prozessen können aber auch degenerative Zellveränderungen die zytologische Krebsdiagnose erschweren. Entzündlich-degenerative Zellveränderungen fanden sich zwar auch in einigen Abstrichen von gutartigen Schleimhautveränderungen, doch waren sie hauptsächlich in den Pap III-, Pap IV- und Pap V-Abstrichen, die von malignen Tumoren genommen wurden, neben Tumorzellen und Dyskariosen zu finden.

Zusammenfassung

Untersucht wurde die Zuverlässigkeit der Zytodiagnostik im Bereich der Mundhöhle anhand des Patientengutes der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität München im Zeitraum 1977 bis 1983.

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit wird zur Veranschaulichung der Materie auf Geschichte und Technik der Zytodiagnostik eingegangen. Ausgehend von der Treffsicherheit der Zytologie auf dem Gebiet der Gynäkologie wird dann die Genauigkeit der Methode im Bereich der Mundhöhle aufgezeigt:

nach einem Überblick über Daten und Ergebnisse der internationalen Literatur werden die eigenen Untersuchungen vorgestellt.

Nachfolgend hierzu die wichtigsten Ergebnisse:

- . 1294 Zytologien bei 1110 Patienten wurden angefertigt
- . bei 797 Patienten war die Auswertung der Zytologie Pap II (in 1-3facher Anfertigung je Patient bzw. je Schleimhautläsion) ohne daß eine zusätzliche histologische Abklärung erfolgte.
- . bei 97 Patienten mit dem Ergebnis der Zytologie Pap II (in 1-2facher Anfertigung) wurde zusätzlich ein histologischer Gewebeschnitt angefertigt: insgesamt wurden bei dieser Patientengruppe 103 Histologien erstellt
- . bei 29 Patienten mit dem zytologischen Ergebnis Pap IV oder Pap V (1-3fache Anfertigung) wurden insgesamt 37 Histologien angefertigt.

- . bei 11 Patienten mit Ergebnis Pap IV oder Pap V (in 1-3facher Anfertigung) kam es zu keiner weiteren histologischen Abklärung.
- . bei 82 Patienten war das zytologische Abstrichergebnis (in 1-2facher Anfertigung) Pap III, ohne daß eine weitere histologische Abklärung erfolgte
- . bei 73 Patienten wurde eine Pap III-Zytologie (in 1-3facher Anfertigung) histologisch abgeklärt, wobei insgesamt 80 Histologien erstellt wurden.

Interessant scheint auch ein Vergleich bestimmter Ergebnisse mit den Nachforschungen gleicher Zielsetzung bezüglich des Zeitraums 1972 bis 1976:

	1972 - 1976	1977 - 1983
Anzahl der angefertigten Zytologien/ Zahl der Patienten	508 Zytologien bei 395 Patienten	1294 Zytologien bei 1110 Patienten
Anzahl der histologisch untersuchten Schleimhautveränderungen	104	212
Anzahl der gutartigen Läsionen der Mundhöhle ↓ deren Beurteilung durch den Zytologen	58	160
Pap I/II	44 (= 75,9 %)	93 (= 58,1 %)
Pap III	13 (= 22,4 %)	62 (= 38,8 %)
Pap IV/V (=falsch-positive Zytologien)	1 (= 1,7 %)	5 (= 3,1 %)

	1972 - 1976	1977 - 1983
Anzahl der bösartigen Läsionen der Mundhöhle ↓	46	52
deren Beurteilung durch den Zytologen		
Pap IV/V	20 (= 43,5 %)	32 (= 61,5 %)
Pap III	21 (= 45,7 %)	18 (= 34,6 %)
Pap I/II (=falsch-negative Zytologien)	5 (= 10,8 %)	1-2 (=1,9-3,8%)

Folgendes fällt auf:

Die Anzahl der zytologischen Abstriche hat zugenommen: die Zytodiagnostik scheint sich zu bewähren.

Die Rate der falsch-negativen Zytologien wurde deutlich gesenkt: dies ist als absolut positiv zu werten.

Die falsch-positive Rate ist angestiegen. Dies ist zwar nicht weiter schlimm, andererseits aber auch nicht befriedigend.

Ein hoher Anteil der Präparate wird vom Zytologen immer noch in die Pap III-Gruppe eingestuft: es läßt sich hier keine eindeutige diagnostische Aussage machen, was ebenfalls Anlaß zur Kritik gibt.

Der von uns ermittelte Durchschnittswert für falsch-positive Zytologien (3,1 %) ist identisch mit dem,

der in der internationalen Literatur (3,1 %) sich ermitteln läßt.

Die Quote für falsch-negative Zytologien liegt bei uns (1,9 % - 3,8 %) jedoch unter dem des Durchschnittswertes in der Literatur (10,5 %).

Die Exfoliativzytologie stellt nach unserer Meinung eine wertvolle Ergänzung der bisherigen diagnostischen Möglichkeiten dar, nicht nur um verdächtige Schleimhautveränderungen zu untersuchen, sondern vor allem um noch unverdächtige, frühe maligne Veränderungen zu erfassen.

Literaturverzeichnis

1. Banoczy, J.: Zytologische Untersuchungen bei karzinomatösen und präkarzinomatösen Erkrankungen der Mundschleimhaut. Dtsch Stomat 11, 92-97 (1961).
2. Becker, R., Erwig, R., Lorscheid, G. und Schmideder, R.: Vergleichende zytologische und histologische Untersuchungen zur Tumordiagnostik. Dtsch zahnärztl Zschr 21, 145-148 (1966).
3. Blozis, G. G.: The value of exfoliative cytology in the diagnosis of oral cancer. Int Dent J 22, 481-488 (1972).
4. Cawson, R. A.: The cytological diagnosis of oral cancer. Brit Dent J 108, 294-298 (1960).
5. Dumbach, J., Sitzmann, F. und Pesch, H.-J.: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Malignom der Mundhöhle unter besonderer Berücksichtigung der Exfoliativ-Zytologie. Dtsch zahnärztl Zschr 36, 697-700 (1981).
6. Ehrke, H. und Becker, I.: Orale exfoliativzytologische Untersuchungen an der gesunden Mundschleimhaut und der entzündlich veränderten Gingiva. Zahn-Mund u Kieferheilkd 66, 674-687 (1978).
7. Evans, D. M. D., Shelly, G., Cleary, B. und Baldwin, Y.: Observer variation and quality control of cytodiagnosis. J Clin Path 27, 945 (1974).
8. Folsom, T. C., White, Ch. P., Bromer, L., Canby, H. P. und Garrington, C. H.: Oral exfoliative study. Oral Surg 33, 61-74 (1972).
9. Gardner, A. F.: An investigation of the use of exfoliative cytology in the diagnosis of malignant lesions of the oral cavity. Acta Cytol 8, 436-445 (1964).
10. Gladstone, S. A.: Sponge biopsy in the diagnosis of the mouth. J Oral Surg 9, 104-109 (1951).
11. von Haam, E.: Historical background of oral cytology. Acta Cytol 9, 270-272 (1965).

12. Hajdu, S. I.: Cytology from antiquity to Papanicolaou. *Acta Cytol* 21, 668-676 (1977).
13. Hopp, E. S.: Cytologic diagnosis and prognosis in carcinoma of mouth, pharynx and nasopharynx. *Laryngoscope* 68, 1281-1287 (1958).
14. Ingram, R. C., Krantz, S., Mendeloff, J. und Leslie, H.: Exfoliative cytology and the early diagnosis of oral cancer. *Cancer* 16, 160-164 (1963).
15. King, O. H.: Intraoral exfoliative cytology technics. *Acta Cytol* 7, 327-329 (1963).
16. King, O. H. und Coleman, S. A.: Analysis of oral exfoliative cytologic accuracy by control biopsy technique. *Acta Cytol* 9, 351-354 (1965).
17. Lange, H.-J.: Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie. In: *Schriftenreihe des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der BRD*, Bd. XIII, Deutscher Ärzteverlag, Köln 1979.
18. Medak, H., McGrew, E. A., Burlakow, P. und Tiecke, R. W.: Correlation of populations in smears and biopsies from the oral cavity. *Acta Cytol* 11, 279-288 (1967).
19. Montgomery, P. W. und von Haam, E.: Study of exfoliative cytology in patients with carcinoma of oral mucosa. *J Dent Res* 30, 308-313 (1951).
20. Morrison, L. F., Hopp, E. S. und Wu, R.: Diagnosis of malignancy of the nasopharynx. *Ann Otol* 58, 18-32 (1949).
21. Pape, H.-D.: Methoden und Grenzen der stomatologischen Exfoliativzytologie in der Tumordiagnostik. *Dtsch Stom* 9, 835-842 (1959).
22. Pape, H.-D.: Früherkennung der malignen Mundschleimhauttumoren unter besonderer Berücksichtigung der exfoliativen Cytologie. *Hanser, München* 1972.
23. Peters, H. und Rysinghani, K.: Cytologic interpretation of mouth smear; cell changes in cancer and other diseases. *J Indian Med Ass* 27, 231-236 (1956).

24. Pomeranz, M. J. und Stahl, S. S.: Correlation study of cytodiagnosis and biopsy. *Oral Surg* 6, 1026-1031 (1953).
25. Reddy, C. R. R. M. und Kameswari, V. R.: Oral exfoliative cytology in reverse smokers having carcinoma of hard palate. *Acta Cytol* 18, 201-204 (1974).
26. Sandler, H. C. und Stahl, S. S.: Exfoliative cytology as a diagnostic aid in the detection of oral neoplasm. *J Oral Surg* 16, 414-418 (1958).
27. Sandler, H. C., Stahl, S. S., Cahn, C. R. und Freund, H. R.: Exfoliative cytology for detection of early mouth cancer. *Oral Surg* 16, 994-1009 (1960).
28. Sandler, H. C.: Cytological screening for early mouth cancer. *Cancer* 15, 1119-1124 (1962).
29. Schultz-Coulon, H.-J. und Schmidt, W.: Zur Bedeutung des Alkoholabusus für Ätiologie, Verlauf und Prognose von malignen Mundschleimhaut- und Oropharynx Tumoren. *HNO* 30, 9-13 (1982).
30. Schwarz, K., Böcking, A., Lehmann, W. und Hahn, W.: Möglichkeiten und Grenzen der Exfoliativzytologie zur Beurteilung der Dignität von Mundschleimhautveränderungen. *Dtsch zahnärztl Zschr* 36, 701-703 (1981).
31. Shklar, G., Meyer, I., Cataldo, E. und Taylor, R.: Correlated study of oral cytology and histopathology. *Oral Surg* 25, 61-70 (1968).
32. Shklar, G., Cataldo, E. und Meyer, J.: Reliability of cytologic smear in diagnosis of oral cancer. *Arch Otolaryng* 91, 158-160 (1970).
33. Silverman, S. jr., Becks, H. und Farber, S. M.: Diagnostic value of intraoral cytology. *J Dent Res* 37, 195-205 (1958).
34. Soost, H. J. und Baur, S.: Gynäkologische Zyto-diagnostik. Thieme, Stuttgart 1980.
35. Staats, O. J. und Goldsby, J. W.: Graphic comparison of intraoral exfoliative cytology technic. *Acta Cytol* 7, 107-110 (1963).
36. Stahl, S. S., Koss, L. G., Brown, R. C. und Murray, D.: Oral cytologic screening in a large metropolitan area. *J Amer Dent Ass* 75, 1385-1393 (1967).

37. Tiecke, R. W., Calandra, J. C. und Kendrick, F. J.: Use of the Papanicolaou technic in diagnosis of oral cancer. J Dent Res 39, 702 (1960).
38. Umicker, W. O.: Oral and laryngeal exfoliative cytology. Cancer 10, 160-164 (1960).
39. Umiker, W. O., Lampe, I., Rapp, R. und Hiniker, J. J.: Oral smears in the diagnosis of carcinoma and premalignant lesions. Oral Surg 13, 897-907 (1960).
40. Wahi, P. N. und Gupta, K.: Exfoliative cytology in the diagnosis of carcinoma of oral cavity. J Indian M A 23, 425 (1954).
41. Watanabe, Y.: Exfoliative cytology of oral cavity. J Jap Stomat Soc 8, 371 (1959).
42. Watanabe, Y.: Methods for the early diagnosis of oral tumors. Oral Cytol Int Dent J 18, 708-723 (1968).
43. Watanabe, Y., Seto, K., Takanashi, Y. und Tokita, M.: Critical review of biopsy and cytologic examination of oral cancer. Int Dent J 27, 35-43 (1977).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. E. Dielert für die freundliche Überlassung des Themas, vor allem aber für die intensive Unterstützung und Beratung bei der Bearbeitung bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Oberarzt Dr. Baur von der I. Frauenklinik, München, Maistraße und dem Team des dortigen Zytologischen Labors für die mir entgegengebrachte Mühe und Betreuung.

Den Verantwortlichen des Pathologischen Instituts, München, Thalkirchner Str. gebührt mein Dank für die Einsichtnahme in das dortige Archiv für Histologie.

Lebenslauf

Am 14. September 1961 wurde ich, Gerhard Pellkofer, in Bogen als Sohn von Karl Pellkofer und dessen Frau Berta, geb. Schmid, geboren.

Nach 4 Jahren Grundschule und 9 Jahren Gymnasium legte ich 1980 in Bogen das Abitur ab.

Von 1980 bis 1982 studierte ich an der Medizinischen Hochschule Hannover Zahnheilkunde. Ab Mai 1982 setzte ich mein Studium in München fort, wo ich im Juli 1986 die Approbation erlangte.

